Aus der Medizinischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Aschaffenburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg)

Chefarzt: Prof. Dr. R. Juchems

Über die Wirkung eines Beta-Rezeptoren-Blockers (Pindolol) auf ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsparameter bei Gesunden und broncholytisch behandelten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bruno H o c k

aus: Triefenstein, OT. Homburg

Würzburg, den 1. Oktober 1980

1981

Aus der Medizinischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Aschaffenburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg)

Chefarzt: Prof. Dr. R. Juchems

Über die Wirkung eines Beta-Rezeptoren-Blockers (Pindolol) auf ganzkörperplethysmographische Lungenfunktionsparameter bei Gesunden und broncholytisch behandelten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bruno H o c k

aus: Triefenstein, OT. Homburg

Würzburg, den 1. Oktober 1980

Referent:	Prof. Dr. R. Juchems
Korreferent:	Prof. Dr. H. Franke
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 9.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

EINLEITUNG

Die adrenergen Beta-Rezeptoren-Blocker haben heute einen festen Platz in der Therapie verschiedener Herz-und Kreislauferkrankungen eingenommen. Mit Vorliebe verwendet man sie zur Anfallsprophylaxe bei Angina pectoris, in der Langzeittherapie der Hypertonien und zur ambulanten Behandlung nervöser Herzbeschwerden. In der Klinik hat die intravenöse Verabreichung dazu Bedeutung erlangt, bei Tachykardien unterschiedlicher Genese, bei thyreotoxischen Krisen und unter bestimmten Voraussetzungen beim Herzinfarkt.

Ausgenommen von dieser Therapie sind bisher Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, auch bei Verwendung ausschließlich kardioselektiv wirkender Beta-Blocker. Es bestehen zwar signifikante Unterschiede in der Auswirkung verschiedener Beta-Blocker auf die Lungenfunktion, aber alle können bei Patienten mit Asthma bronchiale doch zu Zwischenfällen führen.

Solche Zwischenfälle bestehen in einem massiven, schwer reversiblen Bronchospasmus, dessen Ursache zwar in der Beta-Rezeptoren-Blockade an der Bronchialmuskulatur eine Erklärung findet, dessen Mechanismus aber noch keineswegs befriedigend geklärt ist.

Da aber derartige Bronchospasmen selten beobachtet werden, stellt sich die Frage, ob unter stationären Bedingungen Beta-Blocker bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen verabreicht werden dürfen. Man hat auch schon Kombinationsbehandlungen mit Beta-2-Stimulantien und spezifischen Beta-1-Blockern durchgeführt, speziell im Hinblick auf die oft starke Herzfrequenzzunahme und die manchmal absinkende Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut unter broncholytischer Therapie.(43)

LITERATURÜBERSICHT UND FRAGESTELLUNG

Mc'Neill beschrieb 1964 erstmals einen durch Propranolol ausgelösten Bronchospasmus. (zit.: 22) In der Folgezeit beschäftigten sich verschiedene Forscher mit den Problemen, die diese Entdeckung aufwarf.

(1) Nachvollziehbarkeit dieses Phänomens

Alle Nachuntersucher fanden bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung nach Gabe von Propranolol eine mehr oder weniger starke Erhöhung des Atemwegswiderstandes (Resistance), bzw. der spezifischen Conductance (SG_{aw}). Einige Autoren berichten auch über Bronchospasmen, die meist bei Asthmapatienten aufgetreten sind. (6, 16, 19, 41, 52).

Diese Erkenntnise führten dazu, daß man die Gabe von Propranolol an chronisch obstruktiv Erkrankte als Kontraindikation betrachtete und neue Beta-Blocker zu finden suchte, die mehr kardioselektiv wirken sollten.

(2) Die Problematik der Kardioselektivität von Beta-Blockern

Bei vergleichenden Untersuchungen neu entwickelter Beta-Blocker stellte sich heraus, daß dem Acebutolol, Atenolol, Bunitrolol, Metoprolol und Practolol (nicht mehr im Handel) Beta-1-Spezifität, d.h. Kardioselektivität zugesprochen werden kann. (4, 7, 17, 19, 2o, 28, 31, 32, 33, 37) Das Pindolol nimmt eine Sonderstellung ein. Es wird als nicht kardioselektiv betrachtet, zeigt aber im klinischen Vergleich-wahrscheinlich auf Grund der ihm eigenen "intrinsic activity" - ebensowenig bronchokonstriktorische Nebenwirkung wie obengenannte. (2o, 36, 52)

Einige Autoren bewerten nun ihre Ergebnisse dahingehend, daß

solche Blocker bedenkenlos auch an Asthmatiker verabreicht werden können. (19, 2o, 36) Andere weisen dagegen darauf hin, daß in Einzelfällen schwere Nebenwirkungen seitens des Bronchialsystems auftreten. (4, 31, 44)

(3) Der Mechanismus der Bronchokonstriktion nach Beta-Rezeptoren-Blockade

Die Vorgänge, die bei diesem medikamentös ausgelösten Bronchospasmus eine Rolle spielen, wurden intensiv erforscht. Dabei kamen verschiedene Untersucher zu recht unterschiedlichen, teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Die folgende Aufzählung soll eine kurze Übersicht der bisherigen Erkenntnisse vermitteln:

a) Die nervöse Regulation des Bronchialtonus

Sie beruht auf einem fein abgestimmten Zusammenspiel von vagalen und sympathischen Afferenzen und Efferenzen. Die Erfolgsorgane der sympathischen Nervenimpulse sind die Beta-2-Rezeptoren an den Zellen der glatten Bronchialmuskulatur. Über die Freisetzung von cyclischem Adenosinmonophosphat (c-AMP) als "second messanger" kommt es zur gesteigerten Zellaktivität und damit zur aktiven Bronchodilatation. (9, 42) Die Beta-2-Rezeptoren finden sich bei Hunden vorwiegend in den kleinen und kleinsten Bronchien. (13) Beim Menschen herrschen wahrscheinlich ähnliche Verhältnisse (53), womöglich sind sie individuell sehr verschieden verteilt. (8)

Vagale Impulse führen via intramuraler Plexus zu einer Tonuserhöhung an den intermediären Bronchien und damit zur Resistance-Erhöhung. Die terminalen Bronchien und die Ductus alveolares sind hiervon nicht betroffen. (12, 53) Dem Nervus vagus scheint physiologischerweise eine modulierende Wirkung auf den bronchialen Grundtonus zuzukommen;

er stellt dadurch ein möglichst ökonomisches Gleichgewicht zwischen Totraum-und alveolärer Ventilation her. (53)
In den Bronchien spärlich vorhandene Alpha-Rezeptoren scheinen keine physiologisch relevante Bedeutung zu haben. Nach Ansicht einiger Forscher spielen sie aber beim pathophysiologischen Geschehen der Reflexbronchokonstriktion eine Rolle. (20)

Wichtige Parameter stellen schließlich auch verschiedene Mediatorsubstanzen dar, wie Acetylcholin, Histamin, Serotonin, Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) und Prostaglandine. Sie beeinflussen einerseits die nervöse bronchiale Regulation, andererseits hängt ihre lokale Konzentration und Wirksamkeit ab vom vorherrschenden nervalen Tonus, vor allem von intrazellulären c-AMP-Spiegel. (9, 34, 42)

b) Der pathologische bronchiale Tonus bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

Der wichtigste Punkt für die Betrachtungen in der vorliegenden Arbeit ist das obligate Vorhandensein eines erhöhten, sog. Bedarfssympathikotonus. Dieser ist als Kompensationsmechanismus für die verschiedenen bronchokonstriktorischen Faktoren aufzufassen. (13, 18, 35, 47, 51)

Ebenso geht die Mehrzahl der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit einer Erhöhung des Vagotonus einher. Dies weiß man aus den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen (34, 53) und den klinischen Erfahrungen mit medikamentöser oder auch chirurgischer Vagusblockade. (53) Hervorgerufen und unterhalten wird der erhöhte Vagotonus durch eine Vielzahl bronchokonstriktorisch wirksamer Faktoren, die aber nicht per se, sondern über die Reizung des Nervus vagus zur Bronchokonstriktion führen. (53)

c) Die Beeinflussung der nervösen Regulationsmechanismen durch Beta-2-Rezeptoren-Blockade

In der normalen Lunge herrscht ein schwacher, die Bronchialmuskulatur tonisierender Vagotonus, wie aus der Erniedrigung der Resistancewerte nach Vagusblockade zu ersehen ist. (34, 47) Nimmt man einen dazu korrespondierenden sympathischen Grundtonus an, so wäre nach Beta-2-Blockade eine leichte Bronchokonstriktion zu erwarten.
Einige Autoren fanden dann auch geringgradige Resistanceerhöhungen oder Abnahmen des FEV_1 bei gesunden Versuchspersonen und schienen damit die beschriebenen Verhältnisse zu bestätigen. Der "relative unopposed vagotonus" führe zu einer leichten Bronchialobstruktion. (4, 18)

Dieser These konnten sich andere Forscher auf Grund ihrer Ergebnisse nicht anschließen. (47, 48, 51) Sie fanden bei Gesunden keinerlei Veränderungen der Lungenfunktion, selbst nach hohen Dosen von Propranolol (51), oder sie kamen im Tierversuch zur gegenteiligen Überzeugung (48). Ein sympathischer Grundtonus, der durch Beta-2-Blockade aufhebbar ist, sei also nicht vorhanden. (47, 51)

Interessante Ergebnisse zu dieser Problematik lieferten Assem und Schild (2) Sie wiesen zunächst nach, daß pysiologisch im Körper vorhandene Adrenalinkonzentrationen die immunologische Freisetzung von Histamin zu hemmen vermögen. Nun stellten sie fest, daß sowohl beta-1-spezifische (Practolol), wie auch beta-2-spezifische Blocker (Butoxamine) diesen protektiven Effekt aufheben konnten. Daraus schlossen sie, es müsse noch ein von Beta-1-und Beta-2 verschiedener Rezeptortyp existieren, der noch nicht näher bezeichnet ist. Möglicherweise liefert diese Beobachtung eine Erklärung dafür, wie es selbst bei nicht vorhandenem sympathischen Grundtonus zu einer Bronchokonstriktion kommen kann.

In der chronisch obstruktiv erkrankten Lunge liegen ganz andere Voraussetzungen vor, die eine Bronchokonstriktion nach Beta-Rezeptoren-Blockade begünstigen. (sh. 3 b) Folgende Ergebnisse scheinen für das Verständnis der am erkrankten Bronchialsystem ablaufenden Vorgänge wichtig:

Nach den experimentellen Untersuchungen von Diamond (13) gilt es als gesichert, daß der bronchokonstriktorische Effekt von nicht beta-1-spezifischen Blockern allein auf der Beta-2-Blockade beruht und nicht auf einer der unspezifischen Wirkungen dieser Medikamente.

Welcher der bronchokonstriktorisch wirksamen Faktoren nach Ausschalten des schützenden Sympathikotonus nun zum massiven Bronchospasmus führt, ist individuell verschieden. In den meisten Fällen ist wohl der nicht mehr antagonisierte Vagotonus dafür verantwortlich. Wie verschiedene Autoren zeigten, kann durch Atropinvorbehandlung das Auftreten eines Bronchospasmus verhindert werden. (19, 28, 34)

Eine weitere wichtige Rolle spielt die starke Irritabilität bzw. funktionelle Instabilität der nervösen Regulationsmechanismen, besonders bei Asthmatikern. (34)

In Einzelfällen tritt möglicherweise auch eine Stimulation der Alpha-Rezeptoren auf, was an isolierten menschlichen Bronchien bei gleichzeitiger Gabe von Adrenalin und Propranolol nachgewiesen werden konnte. (35)

Die Gefahr einer Reflexbronchokonstriktion ist bei Verwendung der neueren Betablocker deutlich geringer als nach Gabe von Propranolol. Trotz recht positiver experimenteller Ergebnisse (sh. Diskussion) ist man aber immer noch sehr zurückhaltend mit der Verabreichung von Betablockern an chronisch obstruktiv Erkrankte, (27) speziell an Asthmatiker. Es wird moniert, daß vor allem in der ambulanten Behandlung ab und

zu schwere Bronchospasmen auftreten. (4, 16, 51) Kaik (28) empfiehlt sogar eine Vorbehandlung mit Ipratriumbromid, um eine evtl. auftretende Bronchokonstriktion zu verhindern.

Für die vorliegende Arbeit ergibt sich folgende Fragestellung:

(1) Ganzkörperplethysmographische Bestimmung der Lungenfunktionsparameter Resistance und funktionelle Residualkapazität vor und nach Gabe eines Betablockers (hier: Pindolol) an gesunde Versuchspersonen.

(2) Quantitative Dokumentation der Wirkung von Pindolol auf Herzfrequenz, Resistance und funktionelle Residualkapazität bei broncholytisch behandelten Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Daran anknüpfend soll die Frage der klinischen Verwendbarkeit dieses Betablockers bei dieser Gruppe von Patienten diskutiert werden.

M E T H O D I K

(1) Ganzkörperplethysmographische Bestimmung des Atemwegswiderstandes (R) und der funktionellen Residualkapazität (FRC)

Verwendet wurde ein volumenkonstanter Ganzkörperplethysmograph der Firma Jäger, Würzburg (BODYTEST). Dieser ist mit einem xy-Schreiber (PNEUMOTACHOSCRIPT) ausgerüstet, welcher es gestattet, die Resistanceschleifen und die zugehörigen Verschlußdruckgeraden direkt übereinanderzuschreiben.

Das Prinzip der ganzkörperplethysmographischen Messung der Resistance und der FRC darf kurz erläutert werden, da die einschlägige Literatur sehr umfangreich ist. (1, 11, 12, 25, 26, 38, 39, 40, 46, 53, 57)

a) Der zu Untersuchende sitzt ruhig in der hermetisch abgeschlossenen Plethysmographenkammer und atmet durch ein Mundstück Luft, die unter BTPS-Bedingungen aus einem in der Kammer befindlichen Atembeutel kommt. Die Nase wird mittels einer Gummiklemme verschlossen.

Die BTPS-Bedingungen der Atemluft werden erreicht durch Einlegen von zwei nassen Schwämmen in den Atembeutel (100 % Luftfeuchtigkeit), Erwärmung der Atemluft und des Atemrohrs auf eine Temperatur von 37^{0}C, die von einem Thermostaten konstant gehalten wird. Der Druck entspricht dem jeweiligen Außenluftdruck, und dieser muß bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Außerdem wird der Weg der Atemluft über ein feinmaschiges Sieb geleitet, welches die Strömung annähernd laminar macht.

b) Das Prinzip der Resistancebestimmung gründet sich nun auf folgende Überlegung:

Die Luftströmung in den Bronchien ($\dot{V}$) entspricht dem Fluß eines elektrischen Stromes in Richtung eines Spannungsabfalls. Die Größe der Strömung wird einerseits bestimmt von der Spannungsdifferenz, andererseits vom herrschenden Widerstand(R).

Das Ohm' sche Gesetz: R=U/I, wird auf die Strömungsverhältnisse in der Lunge angewendet als $R = \Delta P / \dot{V}$, wobei

R = Resistance , ΔP = Alveolardruckänderung

$\dot{V}$ = Die durch die Alveolardruckänderung hervorgerufene Strömung der Atemluft

Ziel der Resistancemessung ist es also, die Alveolardruckänderungen und die daraus resultierende Luftströmung zu bestimmen. Dazu werden folgende Größen in einem orthogonalen Koordinatensystem gegeneinander aufgezeichnet: (Abb. 1)

Abszisse: Die Änderung des Kammerinnendrucks, die sich ergibt, wenn der Proband ein-bzw. ausatmet. (Die inspiratorische Dehnung des Brustkorbs erzeugt in der Kammer einen Überdruck, während die exspiratorische Volumenabnahme des Thorax einen Unterdruck bewirkt. (53)

Ordinate: Die am Atemrohr gemessene Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft, welche zwischen In-und Exspiration Null beträgt und in-und exspiratorisch jeweils ein Maximum erreicht.

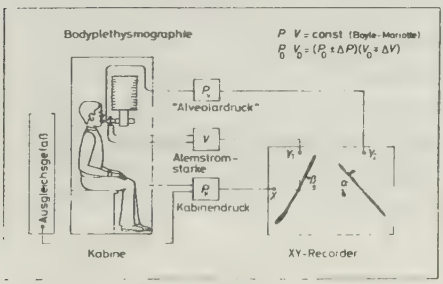

Abb. 1: Gewinnung der Resistanceschleife (li.) und der Verschlußdruckgeraden (re.). Aus (11)

Die derart gewonnene Kurve wird Atemschleife genannt. Es ist nicht möglich, aus ihr allein den quantitativen Resistancewert zu bestimmen, da die Kammerdruckänderung der Alveolardruckänderung zwar proportional ist, ihr aber nicht gleicht.

Man kann aber aus der Atemschleife allein schon wertvolle Schlüsse ziehen über die Strömungsverhältnisse in den Atemwegen: Im Idealfall, d. h. bei einem gesunden Patienten mit "glatten" und relativ weiten Bronchien, erhält man die Atemschleife in Form einer Geraden mit großer Steigung. Das bedeutet, die Atemstromstärke nimmt proportional zu den Thoraxexkursionen zu und zwar mit einem hohen Proportionalitätsfaktor.

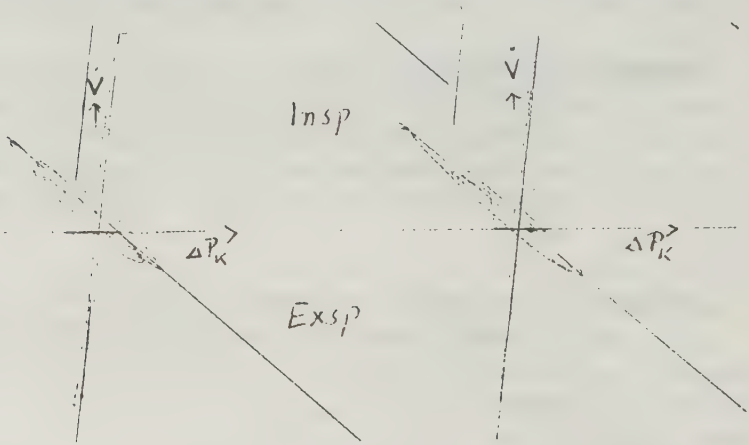

Abb. 2: Die Resistanceschleife hat bei Gesunden die Idealform einer Geraden mit großer Steigung. Originalkurve.

Bei Patienten mit pathologisch veränderten Bronchien gibt die Atemschleife Aufschluß über Atemwegshindernisse, über den Homogenitätszustand der Bronchialweite und über evtl. plötzlich einsetzende Strömungsstops (exspiratorischer Bronchialkollaps!) (39) Vgl. Abb. 3!

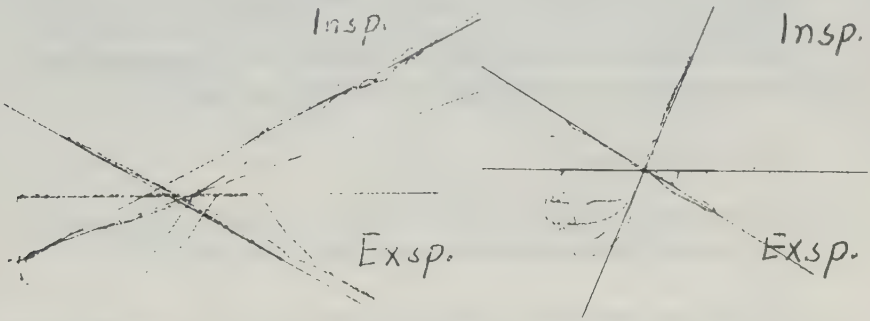

Abb. 3: Massive in-und exspiratorische Strömungsbehinderung (li.) Exspiratorischer Strömungsstillstand im Sinne eines Bronchialkollapses (re.). Originalkurven.

Um den Resistancewert nun endgültig zu bestimmen, muß die Alveolardruckänderung und der Proportionalitätsfaktor von Kammerdruck-und Alveolardruckänderung gemessen werden. Dies geschieht folgendermaßen:

Nach dem Aufzeichnen der Atemschleife wird das Atemrohr am Ende einer normalen Exspiration durch Einrasten einer Klappe verschlossen. Der Proband führt jetzt leichte und schnelle Atemmanöver durch, er hechelt gegen den Verschluß. Ein an der Klappe angebrachtes Manometer mißt hierbei die auftretenden Druckänderungen, welche wegen des gewählten Atemmanövers den Alveolardruckänderungen entsprechen.

Die gemessenen Werte werden fortlaufend gegen die gleichzeitig bestimmten Kammerdruckänderungen im Atemschleifendiagramm aufgetragen. Man erhält so (sh. Abb. 2, 3) die von rechts unten nach links oben verlaufende sog. "Verschlußdruckgerade". Deren Steigung liefert uns den Proportionalitätsfaktor für die Beziehung $\Delta P_{Kammer} \hat{=} \Delta P_{Kammer}$.

Jetzt besitzen wir alle Größen, die wir zur Errechnung des Resistancewertes benötigen. Kurz die Herleitung:

(1) $R = \Delta P_{alv.} / \dot{V}$;

(2) Steigung der Atemschleife: $\tan(B) = \dot{V} / \Delta P_{Kammer}$;
Ziel: ΔP_K zugunsten von ΔP_{alv} zu eliminieren

(3) Steigung der Verschlußdruckgerade: $\tan(a) = \Delta P_{alv} / \Delta P_K$;

Durch Einsetzen ergibt sich:

(4) $\tan(a) / \tan(B) = \Delta P_{alv} \times \Delta P_K / \Delta P_K \times \dot{V} = \Delta P_{alv} / \dot{V} = R$;

Die Resistance R ergibt sich also aus dem Quotienten der Steigung der Verschlußdruckgeraden zur Steigung der Atemschleife. Mit einem Spezialrechenstab wird der Resistancewert einfach aus den gemessenen Winkelgraden von "alpha" und "beta" abgelesen.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich die Steigung der Atemschleife laufend ändert, je nachdem wo die Tangente angelegt wird. Für unsere Belange schien es allerdings ausreichend, nur die Gesamtsteigung, d. h. die Gesamt-Resistance, zu bestimmen, so wie es in untenstehender Abbildung für verschiedene Atemschleifen gezeigt ist.

c) Bestimmung der funktionellen Residualkapazität

Die FRC läßt sich nach dem Boyle-Mariott' schen Gesetz einfach

aus der Steigung der Verschlußdruckgeraden berechnen:

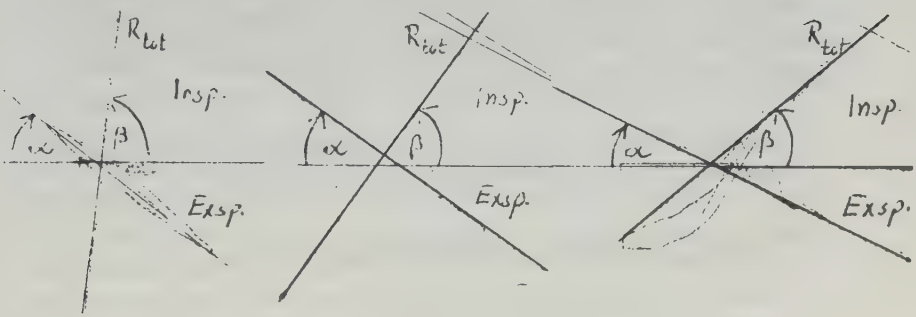

Abb. 4: Bestimmung der Gesamt-Reistance (R_{tot}) bei einem Gesunden (li.) und zwei Patienten. Originalkurven.

Boyle-Mariotte: Unter isothermen Bedingungen gilt $P \times V = k$; Bei genügend kleinen Druck-und Volumenänderungen, wie sie bei unserer Messung vorliegen, gilt die Differentialgleichung:

$$dP \times dV + dV \times dP = 0; \quad \text{oder:}$$

$$V = -\frac{dV}{dP} \times P;$$

V ist dabei das inthrathorakale Gasvolumen, das sich zur Zeit des Atemrohrverschlusses in der Lunge befindet, entspricht auf Grund des gewählten Zeitpunktes (Ende einer normalen Exspiration) der FRC.

P ist gleich dem Kammerausgangsdruck, also dem atmosphärischen Luftdruck.

Der Quotient $-\frac{dV}{dP}$ entspricht der Steigung der Verschlußdruckgeraden. ($\tan(-a) = -\tan(a) = -\frac{dV}{dP}$;)

Der Wert der FRC wird also gewonnen, indem man die Steigung der Verschlußdruckgerade mit dem atmosphärischen Luftdruck multipliziert. Das Körpergewicht des Probanden geht noch als Korrekturfaktor in die Berechnung mit ein. Auch hierfür sind Spezialrechenschieber entwickelt worden.

d) Mögliche Fehlerquellen bei der ganzkörperplethysmographischen Bestimmung von Resistance und FRC (46)

(1) Fehler 1. Ordnung (systematische Fehler)

Falsche Beuteltemperatur
zu niedrige Wasserdampfsättigung
Undichtigkeiten am Atemrohr
Undichtigkeit der Kammer

(2) Fehler 2. Ordnung (zufällige Fehler)

Willkürlich oder unwillkürlich verengte Glottis
Schlechte Hecheltechnik, Schlucken, Singultus,
Störende Luftdruckschwankungen, z.B. offenes Fenster.

Durch eingehende Anweisung der Probanden hofften wir, die zufälligen Fehler weitgehend auszuschalten, die eine Verfälschung der Aussagekraft bedeuten. Außerdem wurde jeder Meßwert als Mittelwert aus drei bis vier Einzelwerten bestimmt. Systematische Fehler wurden praktisch ausgeschlossen durch Kontrollmessungen an gesunden Probanden.

(2) Untersuchungsgut und Ablauf der Messungen

Untersucht wurden 15 Normalpersonen im Alter von 18 - 71 Jahren (darunter eine weibliche) und zehn Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (darunter zwei weibliche).

An die Normalpersonen wurden jeweils 2o Tropfen Pindolol sub-

lingual verabreicht, entsprechend einer Dosis von etwa 5 mg Wirksubstanz. Vor Medikamentengabe wurden spirometrische Bestimmungen durchgeführt, um die Versuchspersonen an das Gerät zu gewöhnen. Außerdem wurde durch mehrere Messungen der Ausgangswert von Reistance und FRC festgelegt und die Pulsfrequenz bestimmt. Fünf, 15 und 3o Minuten nach Applikation wurden wieder je drei bis vier mal Resistance und FRC, sowie jeweils die Pulsfrequenz gemessen. Auf weitere Messungen wurde verzichtet, da es sich in den Voruntersuchungen herausgestellt hatte, daß nach einer halben Stunde wesentliche Änderungen der gewonnenen Ergebnisse nicht mehr auftreten. Die untersuchten Personen waren über die verabreichte Substanz und evtl. auftretende Nebenwirkungen ausführlich informiert.

Auf Grund der Ergebnisse in dieser Gruppe wurde bei weiteren fünf gesunden Probanden noch zusätzlich das Residualvolumen bestimmt. Dies geschah in der üblichen Weise: Nach Schreiben der Verschlußdruckgeraden wird das Atemrohr freigegeben, und der Proband atmet aus soweit er kann. Dieses exspiratorische Reservevolumen wird ausgemessen, und der Wert wird von der dazugehörigen FRC subtrahiert. (FRC - ERV = RV) sh. Abb. 5!

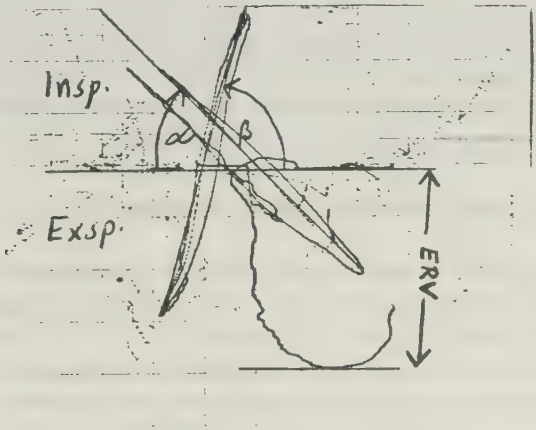

Abb. 5: Bestimmung des exspiratorischen Reservevolumens (ERV). Originalkurve.

Bei einer freiwilligen gesunden Versuchsperson wurde noch versucht, durch sukzessive Dosissteigerung eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu eruieren. Hierzu wurden zunächst 2o Tropfen Pindolol sublingual gegeben, nach 15 Minuten Resistance, FRC und Pulsfrequenz bestimmt und dasselbe wiederholt, bis zu einer Gesamtdosis von 5o gtt (= 12,5 mg).

Die untersuchten Patienten erhielten vorsichtshalber nur je zehn Tropfen Pindolol (= 2,5 mg) ebenfalls sublingual. Auf die Fünf-Minuten-Werte mußte in dieser Gruppe verzichtet werden, weil sich die Versuchspersonen verständlicherweise recht schwer taten, die vielen geforderten Atemmanöver durchzuführen. Die Lungenfunktionswerte sowie die Pulsfrequenz vor und 15 und 3o Minuten nach Medikamentengabe schienen dann auch genügend aussagekräftig zu sein.

Mit Ausnahme einer Patienten, die sich mit Hilfe eines Dosieraerosols selbst ambulant behandelte, befanden sich alle schon längere Zeit in stationärer Behandlung und hatten noch am Morgen des Untersuchungstages ihre broncholytische Medikation erhalten.

Allen Patienten wurde erklärt, daß die verabreichten Tropfen ihre Pulsfrequenz senken sollten. Mögliche Nebenwirkungen auf das Bronchialsystem wurden nicht im Einzelnen dargelegt, um keine Erwartungsängste aufkommen zu lassen.

(3) Statistische Auswertung der Ergebnisse (15, 56)

Die statistische Auswertung erfolgte im interindividuellen Vergleich. Errechnet wurden die Mittelwerte der Parameter Resistance, FRC, SG_{aW} und Pulsfrequenz in den einzelnen Meßreihen, sowie die zugehörige Standardabweichung. Mit Hilfe der Paardifferenzen wurde anschließend der gepaarte t-Test für korrelierende Stichproben durchgeführt:

Unter Berücksichtigung der Voraussetzung für diesen Test (Bildung von Paardifferenzen, Normalverteilung dieser Differenzen: Überprüfung mit dem χ^2-Test) wurde der t-Wert errechnet und in den Tabellen der Student-Verteilung die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit "p" ermittelt. Das Signifikanzniveau für "p" wurde auf 5 % festgelegt.

E R G E B N I S S E

(1) Normalpersonen (n = 15)

Nach sublingualer Verabreichung von 2o Tropfen Pindolol (= 1 ml = 5 mg) sank innerhalb von 3O min die Pulsfrequenz um etwa 1o %, von im Schnitt 78,7 ± 3,9 min^{-1} auf 71,3 ± 3,3 min^{-1}, ($p < o,oo5$)

Überraschenderweise nahm auch die FRC statistisch signifikant ab. Dieser Befund konnte bereits nach 15 min gesichert werden und ließ sich auch für den 3o-Minutenwert aufrechterhalten. ($p < o,o5$) Die Abnahme betrug für beide Werte durchschnittlich 29o ± 12o ml, entsprechend etwa 8 %.

Demgegenüber blieben die Resistancewerte unbeeinflusst. Für keinen der genannten Bestimmungszeitpunkte konnte im inter-individuellen Vergleich eine Änderung nachgewiesen werden.

Die aus Resistance und FRC errechnete Specific Airway Conductance (SG_{AW}: = $\frac{1}{R \times FRC}$), das "empfindliche Maß für Veränderungen des Bronchialtonus" (53), zeigte im Korrelation zur Abnahme der FRC eine leichte Zunahme. Allerdings war diese erst nach 3o min signifikant. (p o,o5)

(2) Kontrollgruppe zur Abklärung der FRC-Änderungen (n = 5)

In dieser Gruppe ergab sich eine rechnerische Abnahme der FRC um 47o ± 2oo ml nach 15, sowie nach 3o min, die aber wegen der zu kleinen Anzahl der Untersuchten statistisch nicht gesichert werden konnten. Wohl aber war die beobachtete Abnahme des exspiratorischen Reservevolumens (sh. Tab. 3) für ERV_{15} und ERV_{3o} signifikant (p o,o2), während das Residualvolumen praktisch unverändert gefunden wurde.

Auf Grund dieser Befunde ist die aufgetretene Verringerung der

FRC am ehesten mit einer Verschiebung der Atemmittellage nach unten zu erklären. (sh. Abb. 7, sh. Diskussion)

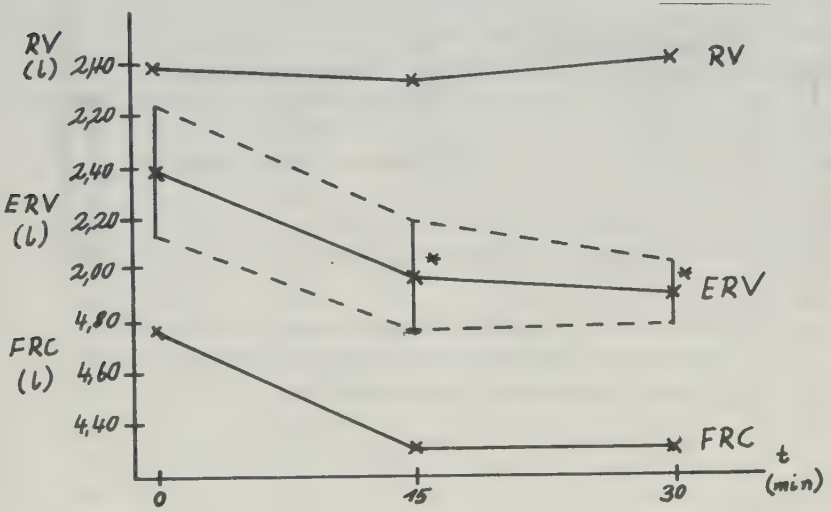

Abb. 6: Die rechnerische Abnahme der FRC bei fünf Gesunden nach 5 mg Pindolol sublingual im interindividuellen Vergleich, ist auf eine signifikante ( ) Abnahme des exspiratorischen Reservevolumens zurückzuführen, während das Residualvolumen konstant bleibt. Die Gruppenmittelwerte des ERV sind mit ihrem Standardfehler $s_{\bar{x}}$ angegeben.

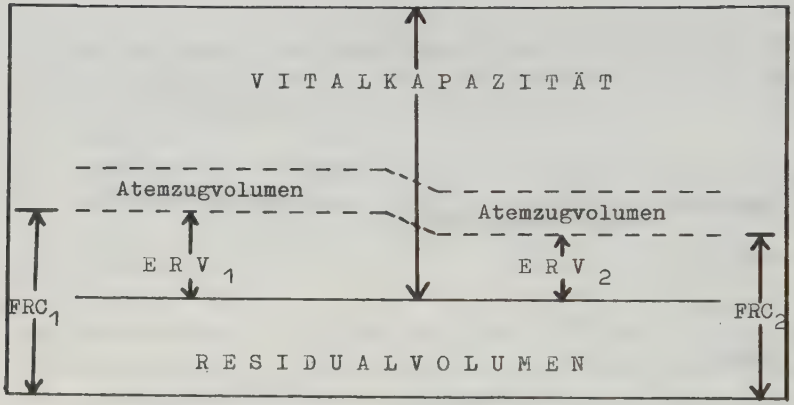

Abb. 7: Abnahme der FRC durch Verminderung des exspiratorischen Reservevolumens bei konstantem Residualvolumen. (= Verschiebung der Atemmittellage)

Primärtafel der Resistance - (cm H_2O l^{-1} sec) und der FRC-Werte (l) der gesunden Versuchspersonen

R_o	R_5	R_{15}	R_{30}		FRC_o	FRC_5	FRC_{15}	FRC_{30}
0,83	0,75	0,73	0,80		2,53	2,58	2,84	2,58
1,33	2,01	1,68	1,83		3,10	3,30	3,30	3,20
1,35	1,38	1,45	1,27		3,12	3,05	2,96	2,84
1,41	1,10	1,19	1,03		3,40	3,35	2,95	2,65
1,54	1,53	1,41	1,17		3,45	2,95	3,05	3,00
1,61	1,74	2,27	2,00		3,55	3,27	3,27	3,30
1,63	1,41	1,48	1,59		3,60	3,60	2,90	2,90
1,69	1,93	2,32	2,24		3,79	3,83	3,44	3,48
1,71	1,86	2,10	2,11		3,98	3,94	3,70	3,90
1,74	2,28	2,09	1,83		4,00	4,03	4,03	4,17
1,81	1,91	1,74	1,45		4,15	4,15	3,81	3,54
1,94	1,95	1,62	1,72		4,23	4,17	4,17	4,17
2,20	2,12	1,43	1,51		4,30	4,40	4,50	4,95
2,38	2,39	2,35	2,27		4,48	4,64	3,34	3,66
2,48	2,13	2,46	2,19		4,95	4,70	4,05	3,90
1,71	1,77	1,75	1,68	$\bar{x}$	3,78	3,73	3,49 ±	3,48±
0,43	0,45	0,50	0,48	s	0,62	0,64	0,53	0,66
0,11	0,12	0,13	0,12	$s_{\bar{x}}$	0,16	0,17	0,14	0,17

Tab. 1: Verhalten von Resistance und FRC bei Gesunden 5, 15 und 30 min nach Gabe von 5 mg Pindolol sublingual. Statistisch signifikante Veränderungen sind mit ± gekennzeichnet (interindividueller Vergleich). Jeder Einzelwert entspricht dem Mittelwert aus drei bis vier Einzelmessungen.

Primärtafel der Specific Airway Conductance - (SG_{AW}: cm H_2O^{-1} sec^{-1}, $1o^{-3}$) und der Pulsfrequenz-Werte (min^{-1}) bei Gesunden

$SG_{AW}o$	$SG_{AW}5$	$SG_{AW}15$	$SG_{AW}3o$		PF_o	PF_5	PF_{15}	PF_{3o}
111	11o	124	127		64	64	6o	56
116	94	118	14o		68	68	68	6o
124	124	162	164		68	68	68	68
13o	154	137	147		68	68	68	64
132	112	129	122		7o	68	68	6o
136	122	1o6	96		72	68	64	64
138	13o	143	165		72	72	72	68
154	157	17o	2o5		72	72	64	6o
156	146	12o	128		74	74	74	74
18o	183	246	257		76	76	72	68
198	215	2o5	197		8o	8o	76	76
2o6	3o8	276	324		84	84	84	84
2o9	138	2o5	188		88	88	8o	76
218	216	234	297		1o8	1o8	1o8	1o4
339	4o8	419	379		116	116	1o8	88
17o	175	186	196	± $\bar{x}$	78,7	78,3	75,6	71,3±
59	83	84	81	s	15,o	15,3	14,5	12,9
15	22	22	21	$s_{\bar{x}}$	3,87	3,95	3,74	3,33

Tab. 2: Verhalten von SG_{AW} und Pulsfrequenz bei Gesunden 5, 15 und 3o min nach Gabe von 5 mg Pindolol sublingual, Statistisch signifikante Veränderungen sind mit ± gekennzeichnet (interindividueller Vergleich).

Primärtafel der FRC (l), ERV - (l) und RV-Werte (l) der fünf gesunden Kontrollpersonen.

FRC_0	FRC_{15}	FRC_{30}	ERV_0	ERV_{15}	ERV_{30}	RV_0	RV_{15}	RV_{30}
3,88	3,80	4,02	1,60	1,31	1,95	2,28	2,49	2,07
4,12	3,54	3,38	1,96	1,65	1,49	2,16	1,89	1,89
4,76	4,63	4,38	2,56	2,24	1,83	2,20	2,39	2,55
5,35	4,95	5,13	2,85	2,51	2,03	2,50	2,44	3,10
5,76	4,58	4,65	2,96	2,15	2,20	2,80	2,43	2,45
4,77	4,30	4,31	2,39	1,97*	1,90*	2,39	2,33	2,41
0,80	0,60	0,66	0,59	0,48	0,27	0,27	0,22	0,47
0,36	0,27	0,30	0,26	0,21	0,12	0,12	0,10	0,21

Tab. 3: Verhalten der FRC, sowie ihrer Einzelkomponenten und exspiratorisches Reservevolumen, Residualvolumen, 15 und 30 min nach sublingualer Gabe von 5 mg Pindolol bei fünf jungen, gesunden Erwachsenen. Statistisch signifikante Veränderungen sind mit * gekennzeichnet (interindividueller Vergleich) Jeder Einzelwert ist der Mittelwert aus drei bis vier Einzelmessungen.

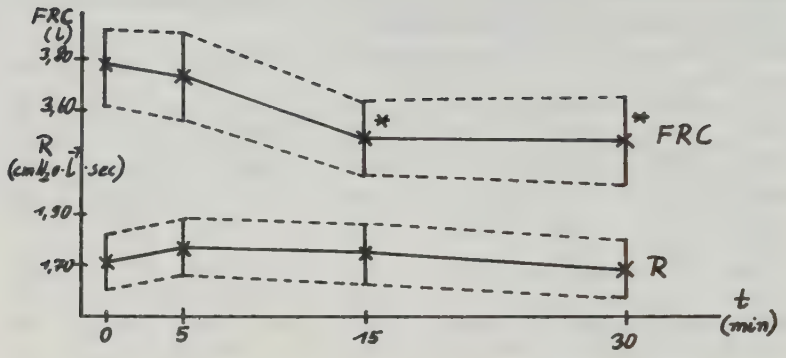

Abb. 8: Verhalten von Resistance und FRC bei Gesunden nach Gabe von 5 mg Pindolol sublingual im interindividuellen Vergleich. Angegeben sind die Gruppenmittelwerte mit ihrem Standardfehler $s_{\bar{x}}$. Bei signifikanter Abnahme der FRC (*) bleibt die Resistance konstant. (n = 15)

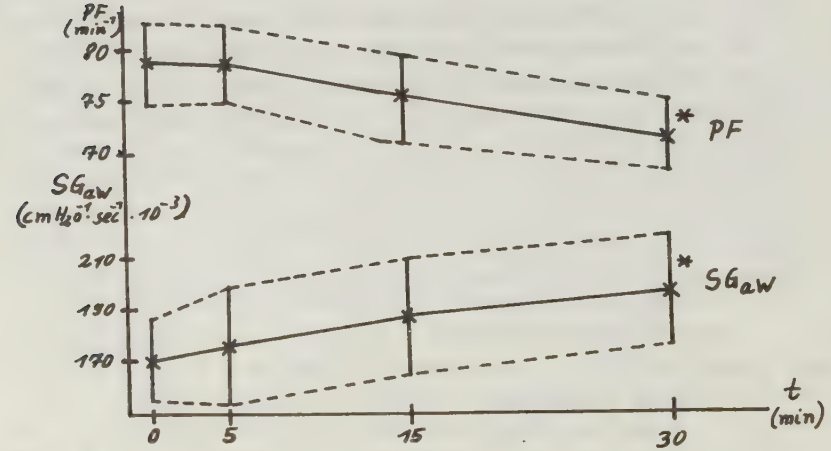

Abb. 9: Die Abnahme der Pulsfrequenz geht mit einem leichten Anstieg der SG_{aW} einher. Versuchspersonen und graphische Darstellung wie oben.

(3) Erstellung einer Dosis - Wirkungsbeziehung

Die Pulsfrequenz sank von 76 min^{-1} über 68 nach 2o Tropfen (15 min) auf 56 und 6o min^{-1} nach 4o gtt. (4o min) bzw. 5o gtt. (6o min). Dabei blieb die FRC wenig beeinflusst, während die Resistance letztendlich von 2,o3 auf 2,41 cm H_2o $sec\ 1^{-1}$ angestiegen war, was aber statistisch nicht zu sichern ist.

PF_o	PF_{2o}	PF_{4o}	PF_{5o}
76	68	56	6o
FRC_o	FRC_{2o}	FRC_{4o}	FRC_{5o}
3,68	3,63	3,64	3,51
R_o	R_{2o}	R_{4o}	R_{5o}
2,o3	1,94	2,32	2,41

Tab. 4: Verhalten von Pulsfrequenz, Resistance und FRC bei steigernder Dosierung von Pindolol bis zu einer Gesamtdosis von 5o gtt. und einer Gesamtmeßdauer von 6o min und einer Normalperson. Die Werte für R und FRC entsprechen jeweils dem Mittelwert aus vier Einzelmessungen.

(4) Patientengruppe (n = 1o)

Neun Patienten gaben keine subjektiven Beschwerden an. Objektiv wurden folgende kardiale und pulmonale Effekte nach Gabe von 1o Tropfen Pindolol (= 2,5 mg) nachgewiesen:

Die Pulsfrequenz sank von einem tachykarden Ausgangswert von im Schnitt 1oo,4 min^{-1} auf 94,2 ± 5,9 nach fünfzehn und auf 87,6 ± 4,7 min^{-1} nach dreißig Minuten. ($p < o,oo5$) Das bedeutet eine Abnahme um etwa 12,5 % im Gruppenmittel.

Im Gegensatz zu den Normalpersonen deutete sich eine leichte Zunahme der FRC an, die aber bei der großen Streubreite der Ausgangswerte statistisch nicht zu sichern war.

Der Gruppenmittelwert der Resistance, der mit 6,o5 ± o,8o cm H_2o l^{-1} sec deutlich pathologisch war, erhöhte sich nach 15 min insignifikant auf 6,24 ± o,69 und war nach 3o min signifikant höher als der Ausgangswert, nämlich 6,85 ± o,9o cm H_2o l^{-1} sec (p o,o5). Diese Zunahme des Atemwegswiderstandes wurde von keinem Patienten empfunden.

Die SG_{AW} schließlich zeigte eine deutliche Abnahme von (46o ± 7o) · $1o^{-4}$ cm H_2o^{-1} sec^{-1} auf (384 ± 6o) · $1o^{-4}$ (p o,o2), was eine leichte Bronchialobstruktion widerspiegelt.

Eine Patientin (51 Jahre alt) entwickelte 2o min nach Pindolol-Gabe einen schweren Asthmaanfall, so daß die Untersuchung abgebrochen werden mußte. Der Beginn des Anfalls zeichnete sich bereits nach 15 min ab; die Patientin führte aber noch bereitwillig die erbetenen Atemmanöver durch. Zu diesem Zeitpunkt war die Resistance von 4,11 auf 22,6 cm H_2o l^{-1} sec angestiegen, die FRC hatte sich fast verdoppelt (2,91 -- 5,35 l). Die Pulsfrequenz hatte von 84 auf 76 min^{-1} abgenommen und blieb trotz zunehmender Atemnot bei diesem Wert. Die hier gewonnenen Ergebnisse wurden bei der obigen Auswertung nicht berücksichtigt.

Primärtafel der Resistance (cm H_2o l^{-1} sec) und der FRC-Werte (l) der Patientengruppe

R_o	R_{15}	R_{30}		FRC_o	FRC_{15}	FRC_{30}
3.19	5,42	4,36		2,04	2,91	3,10
3,63	4,15	4,07		3,00	3,00	3,10
4,06	4,38	5,10		3,88	3,85	3,60
5,48	4,57	4,53		4,11	3,96	3,96
5,58	7,17	6,73		4,15	4,25	4,25
6,36	4,91	7,67		5,10	5,15	5,00
6,63	7,01	7,85		5,47	5,63	5,70
9,64	9,43	9,21		5,80	5,95	6,40
9,84	9,09	12,1		6,80	6,65	7,33
6,05	6,24	6,85±	$\bar{x}$	4,48	4,59	4,72
2,40	2,03	2,68	s	1,47	1,32	1,50
0,80	0,68	0,89	$s_{\bar{x}}$	0,49	0,44	0,50

Tab. 5: Verhalten von R und FRC bei Patienten 15 und 30 min nach Gabe von 2,5 mg Pindolol sublingual. (interindividueller Vergleich) Statistisch signifikante Veränderungen sind mit ± gekennzeichnet. Jeder Einzelwert ist der Mittelwert aus drei bis vier Einzelmessungen.

Primärtafel der SG_{AW} (cm H_2o^{-1} sec^{-1} $1o^{-4}$) und der Pulsfrequenz (min^{-1}) der Patientengruppe

$SG_{AW}o$	$SG_{AW}15$	$SG_{AW}3o$		PF_o	PF_{15}	PF_{3o}
175	185	129		72	72	72
296	277	255		72	72	68
334	389	387		96	84	76
379	479	3o7		1oo	88	8o
436	352	375		1o4	96	88
461	277	313		1o8	1oo	96
5o9	364	35o		1o8	1oo	1oo
635	593	545		116	1o8	1oo
918	8o3	793		128	128	1o8
46o	413	384÷	$\bar{x}$	1oo,4	94,2	87,6÷
22o	19o	19o	s	18,6	17,8	14,2
7o	6o	6o	$s_{\bar{x}}$	6,2	5,9	4,7

Tab. 6: Verhalten von Specific Airway Conductance (SG_{AW}) und Pulsfrequenz bei Patienten 15 und 3o min nach sublingualer Gabe von 2,5 mg Pindolol. Statistisch signifikante Veränderungen sind mit ÷ gekennzeichnet (interindividueller Vergleich).

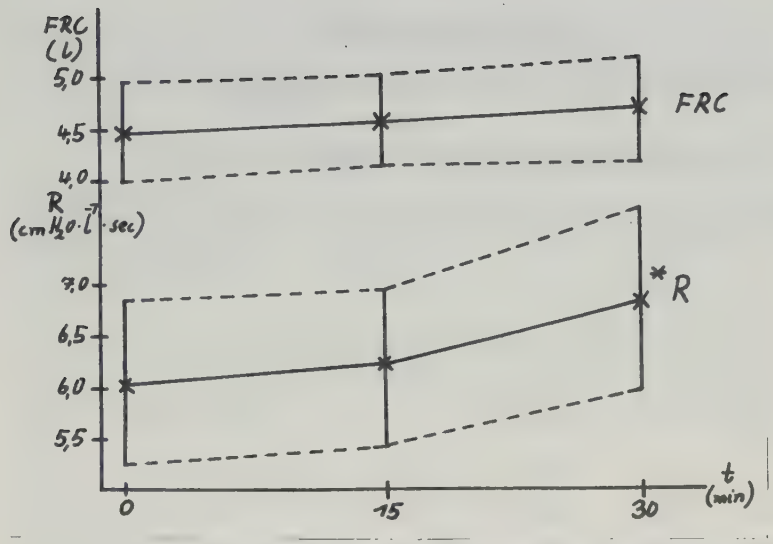

Abb. 10: Leichter, signifikanter Anstieg der Resistance nach Gabe von 2,5 mg Pindolol an chronisch-obstruktiv Erkrankte bei statistisch unveränderter FRC. Die Gruppenmittelwerte sind mit ihrem Standardfehler $s_{\bar{x}}$ angegeben. (n = 9)

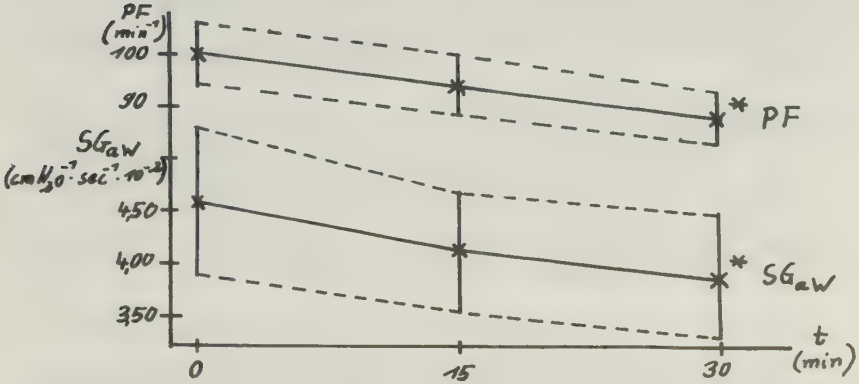

Abb. 11: Parallel zur Abnahme der Pulsfrequenz ist eine leichte, signifikante Verminderung der SG_{AW} zu beobachten. Versuchspersonen und graphische Darstellung wie oben.

D I S K U S S I O N

(1) Ergebnisse aus der Gruppe der Normalpersonen

a) Die unverändert gebliebenen Resistance - Werte

Nach Propranololgabe an Lungengesunde werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse mitgeteilt. So fanden Richardson und Sterling (47), sowie Tattersfield (51), selbst nach hoher Dosierung, keine signifikanten Veränderungen der Resistancewerte und des intrathorakalen Gasvolumens. Eine konstriktorische Wirkung an den terminalen, nicht mehr resistancebestimmenden Bronchien konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden. (51)

Gayrard, et al. (18) fanden einen Abfall der Specific Airway Conductance von im Schnitt 9,4 %. Kumana beobachtete eine Abnahme des Erst-Sekunden-Volumens, die individuell sehr verschieden war. (33)

Nach Verabreichung von beta-1-spezifischen Blockern fanden fast alle Autoren keinerlei Veränderungen der spirometrisch bestimmbaren Lungenfunktionsparameter (Vitalkapazität, Erst-Sekunden-Volumen, Atemgrenzwert) bei Gesunden. (7, 17, 2o, 28, 36, 52)

Allerdings fanden Hamm, et al. ein vermindertes Atemzeitvolumen in Ruheatmung und überraschenderweise eine deutliche Abnahme der totalen und viskösen Atemarbeit bei unveränderter Compliance (verabreichte Substanz: KOE 592). Sie vermuteten eine zentral ausgelöste Sedierung der Ruheatmung.

Dolder, et al. beobachteten nach Pindolol eine Zunahme des Pulmonalarterienmitteldrucks, sowie einen Anstieg des arteriolären Drucks im kleinen Kreislauf, was mit einer Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur erklärt wurde. (14)

Ganzkörperplethysmographische Untersuchungen über Lungenfunktionsänderungen bei Gesunden waren der vorliegenden Literatur nicht zu entnehmen.

Unsere Befunde stützen zunächst die spirometrisch gewonnenen Ergebnisse, wonach kein Untersucher auf wesentliche bronchokonstriktorische Wirkungen von sog. beta-1-spezifischen Blockern schließen konnte.

Weiter zeigt sich hiermit, daß die physiologische Balance zwischen Vago-und Sympathikotonus an der glatten Bronchialmuskulatur, zumindest an den widerstandsbestimmenden intermediären Bronchien nicht beeinträchtigt wird. Es entwickelt sich also kein "relative unopposed vagotonus", wie es verschiedentlich nach Propranololgabe postuliert wurde. (4, 18)

Auch die dem Pindolol eigene "intrinsic activity" wird scheinbar am Bronchialsystem nicht wirksam, da sie als sympathomimetischer Faktor zu einer Erniedrigung der Resistance führen müßte (53), die wegen der kurzen Zeitintervalle zwischen den Einzelmessungen wahrscheinlich erfaßt worden wäre.

b) Die Abnahme der Pulsfrequenz

Die beobachtete hochsignifikante Abnahme der Pulsfrequenz um etwa 1o % stimmt gut überein mit den in der Literatur mitgeteilten zu erwartenden Werten bei Gesunden (1o-18 %). (14)

Daß dieser Effekt schon nach spätestens 3o Minuten erreicht war, ist auf die schnelle Resorption bei der gewählten sublingualen Applikation zurückzuführen.

Damit wurde auch sichergestellt, daß die verabreichte Substanz zum Zeitpunkt der Messungen pharmakologisch wirksam war, was man auf Grund der gleichbleibenden Resistancewerte hätte bezweifeln können.

c) Die Abnahme der funktionelle Residualkapazität

Dieser Befund war überraschend und läßt sich nicht ohne weiteres aus den bekannten pharmakologischen Wirkungen des Pindolol auf dielungenphysiologischen Parameter erklären.

Deshalb wurde zur genaueren Abklärung das Residualvolumen und das exspiratorische Reservevolumen getrennt bestimmt. Es zeigte sich dabei mit statistisch genügender Wahrscheinlichkeit, daß die beobachtete Abnahme der FRC allein auf eine Verminderung des exspiratorischen Reservevolumens zurückzuführen war, während das Residualvolumen konstant blieb.

Atemmechanisch entspricht dies einer Verschiebung der Atemmittellage,nach unten, wie sie z.B. beim Übergang vom Stehen zum Liegen (12), auch unter broncholytischer Therapie (inverse Beziehung zwischen FRC und Resistance bei Gesunden) (53) oder womöglich durch eine zentrale Sedierung der Atmung, vorkommt.

Auf die Möglichkeit eines zentral die Ruheatmung deprimierenden Effektes von Beta-Blockern haben Hamm, et al. auf Grund ihrer Untersuchungen mit der Versuchssubstanz Kö 592 hingewiesen. (22)

Neben der vermuteten Sedierung der Ruheatmung hatten sie auch eine nicht erwartete deutliche Senkung der viskösen Atemarbeit beobachtet, was zu einer exspiratorischen Verschiebung der Atemmittellage führen könnte, analog zur inspiratorischen Verschiebung bei vermehrt zu leistender Atemarbeit bei z. B. Bronchialobstruktion. (53)

Man wird also letztlich die Verminderung der FRC entweder auf die "intrinsic activity" des Pindolol oder auf eine gewisse zentral dämpfende Eigenschaft zurückführen müssen,

die allen Beta-Blockern zugeschrieben wird. Beides könnte zu einer Verschiebung der Atemmittellage führen.

Für die Verantwortlichkeit der "intrinsic activity" spricht die hier errechnete, statistisch gesicherte Zunahme der "Specific Airway Conductance" (SG_{AW}), die in diesem Falle eine Broncholyse widerspiegelt. Im allgemeinen verwendet man die SG_{AW} zur Erfassung leichter bronchospastischer Reaktionen. Sie ist der "sensibelste Parameter für Bronchokonstriktion". (53)

Ebenso spricht dafür, daß nach Prppranololgabe, welches keine "intrinsic activity" besitzt, keine Veränderungen des intrathorakalen Gasvolumens bei Gesunden auftraten. (47)

Dagegenzuhalten ist allerdings die Tatsache, daß Orciprenalin zum Beispiel zwar auch zu einer Erhöhung der SG_{AW} führt, (53) aber über eine Abnahme der Resistance, während die FRC konstant bleibt. (52)

Es bleibt also offen, ob die Verschiebung der Atemmittellage über eine Verbesserung der Strömungsverhältnisse oder, bei unveränderten Verhältnissen, durch eine Dämpfung der Ruheatmung bewirkt wird. Im Hinblick auf die noch weitgehend unbekannten zentralen Wirkungen von Beta-Blockern ist dies ein wesentlicher Aspekt.

Schließlich gibt es sogar noch die Möglichkeit, daß der geringe anticholinergische Effekt des Pindolol ausreicht, um die Atemexkursionen in Richtung Exspiration zu verschieben, wie dies im Tierversuch nach beidseitiger Vagotomie auftritt. (10)

d) Bemerkung zum Versuch eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erstellen

Die hier gemessenen Werte zeigen, daß bei Gesunden selbst nach

hohen Dosen von Pindolol keinerlei Beeinträchtigung der mechanischen Ventilationsparameter stattfindet, was auch nach Propranololgabe konstatiert wurde. (51)

(2) Ergebnisse der Patientengruppe

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Gabe von Propranolol an Asthmatiker zu einer durchschnittlichen Abnahme der Specific Airway Conductance von etwa 35 % führt. (18, 47) Viele Autoren weisen auf bedrohliche Verschlechterung der Obstruktion hin. (4, 5, 6, 16, 22, 31) Nordstrom, et al. fanden in einer Gruppe von zehn an chronischer Bronchitis erkrankten Patienten lediglich eine leichte Reistancezunahme von etwa 22 %. (41)

Demgegenüber wurden nach Verabreichung von beta-1-spezifischen Blockern von den meisten Untersuchern keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion bei chronisch obstruktiv Erkrankten gefunden. (7, 17, 28, 32, 36, 44) Auch ganzkörperplethysmographisch konnten bronchokonstriktorische Wirkungen nicht dokumentiert werden, obwohl die verabreichten Dosen des Betablockers einen therapeutischen Abfall der Pulsfrequenz um 1o - 2o % bewirkten (19, 52)

Lediglich in zwei Arbeiten wird über bronchokonstriktorische Wirkungen von Practolol und Pindolol berichtet: Abfall des Erst-Sekunden-Volumens um durchschnittlich 8 %. (31, 5o)

Eine neuere ganzkörperplethysmographische Untersuchung zeigte einen geringfügigen, statistisch nicht sicherbaren bronchokonstriktorischen Effekt von Pindolol bei chronisch obstruktiv Erkrankten. Es wurde aber bewußt nicht ausgeschlossen, daß es im Einzelfall zu Zwischenfällen kommen könnte. (52)

Bei all den genannten Untersuchungen war die broncholytische Medikation der untersuchten Patienten vorübergehend abgesetzt

worden. Im Unterschied dazu hatten unsere Probanden noch am Morgen des Untersuchungstages ihre übliche Therapie erhalten. Diese bestand in Euphyllin^{R} per infusionem und einem Beta-2-Stimulans (Sultanol^{R})

Es ist daher nicht verwunderlich, daß alle Patienten mit einer tachykarden Ausgangslage (Gruppenmittelwert $100,4 \pm 6,2$) zur Untersuchung kamen. Das Absinken der Pulsfrequenz nach Verabreichung von 2,5 mg Pindolol um etwa 12 % auf $87,6 \pm 4,7$ stimmt wiederum gut mit den Literaturangaben überein. (19, 52)

Eine leichte Bronchialobstruktion, wie sie hier durch den Anstieg der Resistancewerte und den Abfall der SG_{AW} dokumentiert werden konnte, war bei anderen ganzkörperplethysmographischen Untersuchungen nicht statistisch sicherbar. (19, 52)

Der von zwei Autoren (31,50) spirometrisch gefundene Abfall des Erst-Sekunden-Volumens um übereinstimmend 8 % stände aber im Einklang mit den hier gewonnenen Werten.

Trotzdem darf man annehmen, daß in den ganzkörperplethysmographisch untersuchten Patientenkollektiven tatsächlich keine Beeinträchtigung der Ventilationsverhältnisse stattgefunden hat, während sich in unserem Patientengut die bronchialen Strömungseigenschaften leicht, aber nachweisbar, verschlechterten.

Daraus schließen wir, daß allein die Wechselwirkung zwischen der bestehenden broncholytischen Therapie einerseits und der medikamentösen Beta-Blockade andererseits, für die beobachteten Veränderungen verantwortlich gemacht werden müssen.

Diese Wechselwirkung besteht in einer gegenseitigen kompetitiven Hemmung, zum Nutzen des Patienten an den Beta-Rezeptoren des Herzens (Ausschaltung der Nebenwirkung Tachykardie), zu seinem Schaden an der glatten Bronchialmuskulatur (Verminderung des therapeutischen broncholytischen Effektes)

Die daraus abzuleitenden klinischen Konsequenzen werden am Ende dieses Kapitels diskutiert.

Zunächst aber sei erläutert, wie die gewonnenen Ergebnisse der Patientengruppe, im Vergleich zu den an Gesunden erhobenen Befunden, interpretiert werden:

Die FRC veränderte sich gegensinnig in den beiden Gruppen. Der signifikanten Abnahme bei den gesunden Vergleichspersonen steht eine leichte, statistisch nicht belegbare, Zunahme bei den Patienten gegenüber. Da sich die Resistance der Gesunden nicht änderte, ergab sich eine signifikante Zunahme der SG_{AW}, während diese durch den Anstieg von FRC und Resistance in der Patientengruppe eine deutliche Abnahme zeigte im Sinne einer leichten Bronchialobstruktion. (sh. Abb. 12)

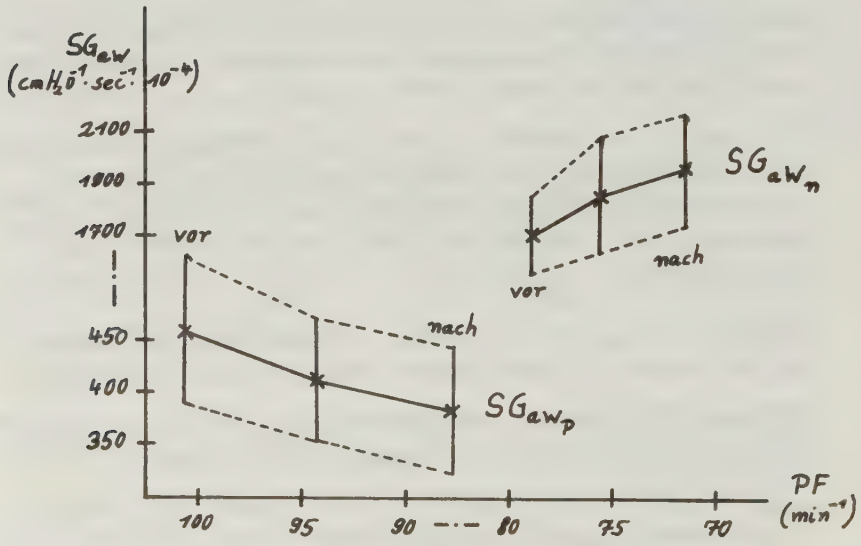

Abb. 12: Specific Airway Conductance ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) in Abhängigkeit zur Pulsfrequenz nach Gabe von Pindolol.
Li.: SG_{AW} der Patienten sinkt mit der Pulsfrequenz
Re.: SG_{AW} der Gesunden steigt an bei Abnahme der Pulsfrequenz.

Demnach ist es wahrscheinlich, daß zwischen den beiden Kollektiven - in Bezug auf die Veränderungen der bronchialen Strömungsverhältnisse nach Beta-Blockade mit Pindolol - Unterschiede qualitativer Art bestehen und nicht nur quantitative.

Dieser qualitative Unterschied wird wohl in der broncholytischen Vorbehandlung zu suchen sein und weniger in den pathophysiologischen Besonderheiten des erkrankten Bronchialsystems. Das aus der Literatur bekannte indifferente Verhalten der nach Absetzen der medikamentösen Therapie untersuchten Patienten stützt diese Vermutung.

Zu klären bleibt die Frage, über welchen Mechanismus die geringgradige Bronchialobstruktion ausgelöst wird:

Keine befriedigende Lösung bietet die Annahme, es handle sich hierbei um einen kompetitiven Antagonismus an den Beta-2-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur. Dann nämlich wäre das verantreichte Pindolol kein beta-1-spezifischer Blocker, und alle anderen Autoren hätten bronchokonstriktorische Nebenwirkungen finden müssen, wie es bei allen untersuchten Patienten nach Propranolol der Fall war. (4, 16, 18, 22, 31, 47) Der "Bedarfssympathikotonus" der chronisch-obstruktuv Erkrankten wird durch Pindolol und andere beta-1-spezifische Blocker nicht kompetitiv gehemmt; das darf man aus den bisherigen Erfahrungen schließen. (7, 17, 36, 52)

Eine plausible Erklärung findet sich in der Arbeit von Assem und Schild (sh. Literaturübersicht): Aus der Beobachtung, daß sich der protektive Effekt von Adrenalin gegenüber Histamin an der Bronchialmuskulatur sowohl durch beta-1-, als auch durch beta-2-spezifische Blocker aufheben ließ, schlossen sie, daß sich diese adrenalin-antagonisierende Wirkung an einem von Beta-1 und Beta-2 verschiedenen Rezeptor abspiele. (2)

Bei broncholytisch behandelten Patienten liegen nun ähnliche Verhältnisse vor wie im obigen Versuch: Die broncholytische Therapie, sei es mit Beta-2-Stimulantien, mit Phosphodiesterase-Hemmern oder kombiniert wie bei unseren Patienten, führt, wie Adrenalin, im Endeffekt zu einer Erhöhung des c-AMP-Spiegels in den Zellen der glatten Bronchialmuskulatur und damit zur aktiven Dilatation (9, 42), sowie zu einer Protektion gegen bronchokonstriktorische Faktoren. (9, 42)

Eben diese Schutzwirkung wird nun durch die Gabe von Pindolol abgeschwächt, und es kann zur Bronchokonstriktion kommen, deren Ausmaß deshalb gering sein kann, weil die beta-2-mimetische Wirkung der vorhandenen Broncholytika nicht beeinträchtigt wird.

Völlig anders verläuft die Reaktion nach Propranololgabe: Hier wird übereinstimmend von starken Zunahmen der Resistancewerte berichtet. (4, 18, 47, 52, 55) Es ist anzunehmen, daß hier tatsächlich der "Bedarfssympathikotonus" durch kompetitiven Antagonismus an den Beta-2-Rezeptoren abgeschwächt, manchmal sogar völlig aufgehoben wird.

Ob die bei unseren Patienten beobachtete leichte Obstruktion nun durch direkte Vermittlung eines hypothetischen dritten Rezeptors oder indirekt durch eine Verminderung des therapeutisch angehobenen intrazellulären c-AMP-Spiegels zustande kam, läßt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht entscheiden.

Eine Patientin (H. Ö.) verhielt sich jedoch anders. Sie entwickelte einen erheblichen Bronchospasmus, was die Befürchtungen vieler Autoren bestätigt, daß es trotz der Beta-1-Spezifität der neueren Betablocker in Einzelfällen immer wieder zu bronchospastischen Reaktionen kommen kann.

Die Patientin litt seit mehreren Jahren unter einem Asthma bronchiale, das aber zur Zeit der Untersuchung "gut eingestellt"

war. Der letzte Anfall war vor vier Wochen und von leichter Art gewesen. Sie behandelte sich regelmäßig selbst mit einem Beta-2-Mimetikum-Spray und kam zur routinemäßigen ambulanten Kontrolle. Nach eigenen Angaben hatte sie noch eine Stunde vor der Untersuchung zwei Stöße aus ihrem Dosieraerosol inhaliert. Der Resistance-Ausgangswert betrug 4,11 cm H_2o sec l^{-1}, die Patientin fühlte sich wohl und nahm bereitwillig an der Untersuchung teil.

Der daraufhin durch die Verabreichung von 2,5 mg Pindolol (= halbe therapeutische Dosis) ausgelöste Asthmaanfall zeigte alle Symptome eines akuten Bronchospasmus: Massive Behinderung besonders der Exspiration mit exspiratorischer Resistance von über 3o cm H_2o sec l^{-1} (R_{tot}: 22,6), Volumen pulmonum auctum (FRC fast verdoppelt auf 5,35 l), kurz darauf quälender Husten, beginnende Cyanose, so daß eine Behandlung auf der Intensivstation erforderlich wurde.

Das beobachtete Absinken der Pulsfrequenz von 84 auf 76 min^{-1} und die Tatsache, daß diese trotz zunehmender Atemnot konstant blieb, kann wohl nicht allein mit der Beta-Blockade erklärt werden. Damit beweist sich eher die Annahme, daß solche massiven Bronchospasmen durch den jetzt dominierenden Nervus vagus ausgelöst und unterhalten werden, wie dies von mehreren Autoren nahegelegt wird, (4, 34, 2o)

Eine psychogene Auslösung dieses Anfalls ist natürlich ebenfalls zu diskutieren, vor allem im Hinblick auf die enge, hermetisch abgeriegelte Plethysmographenkammer, die Verabreichung eines der Patientin unbekannten Medikaments und die Untersuchungssituation im Allgemeinen. Wir meinen aber, diese ausschließen zu können, da die Patientin durch mehrere frühere Untersuchungen mit all dem gut vertraut war.

Abschließend sollen die klinischen Konsequenzen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zur Diskussion gestellt werden:

Zunächst ist zu bemerken, daß nach den klinischen Erfahrungen und auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften der zur Broncholyse verwendeten Substanzen jede effektive broncholytische Therapie zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Tachykardie führt. Diese kann gerade bei den chronisch obstruktiv Erkrankten, die oft auch koronarsklerotische Veränderungen aufweisen, deletäre Folgen haben.

Darf man nun zur Bekämpfung der durch die broncholytische Therapie ausgelösten Tachykardie Betablocker vom Typ des Pindolol einsetzen?

Unsere Meßwerte zeigten lediglich eine leichte negative Beeinflussung der Strömungsverhältnisse in den Atemwegen bei befriedigender Pulsfrequenzsenkung. Subjektiv wurde keinerlei Verschlechterung der Atmung bemerkt, und die leichte Resistancezunahme war nicht abhängig vom Ausgangswert. Daraus folgt, daß unter klinischen Bedingungen der Einsatz von Betablockern der neueren Generation auch bei chronisch obstruktiv Erkrankten gerechtfertigt werden kann, sofern sie unter broncholytischer Medikation stehen.

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, daß gerade in schweren Fällen mit inhomogener Ventilation die Therapie mit Beta-2-Stimulantien zu einem Absinken des arteriellen p O_2 führen kann (43). Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, daß die noch relativ gut belüfteten Alveolargebiete zwar besser, die von vornherein schlecht belüfteten aber noch schlechter ventiliert und perfundiert werden (53). Betablocker scheinen dieses Mißverhältnis günstig zu beeinflussen.(41, 43, 37)

Z U S A M M E N F A S S U N G

An fünfzehn Normalpersonen und zehn Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die broncholytisch vorbehandelt waren, wurde die Auswirkung eines relativ beta-1-spezifischen Blockers (Pindolol) auf die ganzkörperplethysmographisch bestimmten Ventilationsparameter Resistance, funktionelle Residualkapazität und Specific Airway Conductance nach sublingualer Verabreichung von 5 mg, in der Patientengruppe 2,5 mg Wirksubstanz untersucht.

Die bei den Gesunden beobachtete Abnahme der funktionellen Residualkapazität um etwa 8 % (290 $\pm$ 120 ml) wurde mit Hilfe einer Kontrollgruppe von fünf Probanden auf eine nach unten verschobene Atemmittellage zurückgeführt, deren Ursache am ehesten in einer zentral ausgelösten Sedierung der Ruheatmung zu suchen sein wird. Eine bronchokonstriktorische Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden; die Specific Airway Conductance als sensibler Parameter hierfür zeigte eher eine leichte Broncholyse an, die aber nicht als solche gewertet werden darf.

Die Patientengruppe zeigte im interindividuellen Vergleich eine deutliche Abnahme der Specific Airway Conductance bei signifikant angestiegener Resistance (6,05 -- 6,85 cm H_2O sec l^{-1}) im Sinne einer leichten Bronchialobstruktion, die aber subjektiv nicht empfunden wurde. Die Patienten hatten mit Ausnahme einer Patientin alle noch am Morgen des Untersuchungstages ihre kombinierte, broncholytische Medikation (Euphyllin^R + Beta-2-Stimulans erhalten.

In der Diskussion wird die leichte Bronchokonstriktion auf eine Interferenz zwischen broncholytischer Therapie und medikamentöser Beta-Blockade zurückgeführt. Die erreichte Pulsfrequenzsenkung um etwa 12,5 % (100,4 -- 87,6 $\pm$ 4,2 min^{-1}) wird im Vergleich zu den nur geringfügig veränderten bronchialen Strömungsverhältnissen als therapeutischer Gewinn betrachtet.

L I T E R A T U R

1. Amrein R., Keller R., Joos H., Herzog H.: Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. Dtsch. Med. Wochenschr. 36, 1785 - 93 (197o)

2. Assem E. S. K., Schild H. O.: Beta-adrenergic receptors concerned with the anaphylactic mechanism. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 45, 62-9 (1972)

3. Bachofen H.: Die mechanischen Eigenschaften der Lunge. Huber Bern, Stuttgart, 1969

4. Beumer H. M.: Adverse effects of beta-adrenergic receptor blocking on respiratory function. Drugs 7, 13o - 8 (1974)

5. Beumer H. M.: Inhalation of beta-adrenergic receptor blocking drugs in asthmatic patients. Med. Kin. 63, 1939-4o (1968)

6. Beumer H. M., Hardonk H. J.: Side - effects of beta-adrenergic blocking drugs in asthmatics. Indian Heart J. 24 Suppl. 1, 226-3o (1972)

7. Beumer H. M., Hardonk H. J.: Zur Wirkung beta-adrenerg blockierender Substanzen bei Asthma bronchiale. Med. Klin. 66, 18o4-7 (1971)

8. Bouhuys A.: Byssinosis. Airway responses caused by inhalation of textile dusts. Arch. Environ. Health 23, 4o5-7 (1971)

9. Brink F. G., van den: The pharmacology of bronch iolar muscle relaxation. Bull. Physio-path. Resp. 8, 475-86 (1972)

10. Bürgi Sandro: Das vegetative Nervensystem. Die Atmung. Praxis aurea Taschenbuch Band 4 (1976)

11. Chowanetz W., Rückert K. H., Juchems R.: Zur Diagnostik des bronchitischen Syndroms im höheren Lebensalter. Fortschr. Med. 18, 1227-30 (1977)

12. Comroe J. H., Forster R. E., Dubois A. B., Briscoe W. A., Carlsen E.: Die Lunge. Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen, Schattauer, Stuttgart 1964

13. Diamond L.: Potentiation of bronchomotor responses by beta-adrenergic antagonists. J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 434 - 45 (1972)

14. Dolder M., et al.: Effect of a new beta-receptor blokkader (LB 46, Visken^{R}) on systemic and pulmonary hemodynamics and on coronary blood flow. Schweiz. Med. Wochenschr. 101, 1869-76 (1971)

15. Franke H.: Manuskript und Vortrag, Stilfibel für Mediziner. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969

16. Gaddie J., et al.: Risk with beta-blocking in bronchial asthma. Br. Med. J. 1, 749 (1972)

17. Gavrilescu S.: Vergleich zweier Beta-Blocker (Practotol und Pindolol) bezüglich ihrer Wirkung auf die Ventilation bei Asthmatikern. Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 64, 727-9 (1975)

18. Gayrard P., et al.: Beta-adrenergic function in airways of healthy and asthmatic subjects. Thorax 30, 657-62 (1975)

19. Grieco M. H., et al.: Mechanism of bronchoconstriction due to beta-adrenergic blockade. Studies with practolol, propranolol and atropine. J. Allergy Clin. Immunol. 48, 143-52 (1971)

2o. Günthner W., Kamburoff P.: Untersuchungen über die Beeinflussung der ventilatorischen Funktion bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten durch das neue Beta-Sympatholytikum Visken^{R}. Therapiewoche 21, 4o6o-3 (1971)

21. Günthner W.: Klinisch experimentelle Untersuchungen zur bronchokonstriktorischen Aktivität von Dalzic^{R} (ICI 5o172). Therapie der Gegenwart 112, 42O passim (1973)

22. Hamm J., Hunekohl E., Schmidt A.: Wirkungen eines adrenergischen Beta-Rezeptorenblockers (KOE 592) auf die Atmung. Klin. Wochenschr. 48, 457-464 (197o)

23. Hitchcook M.: In vitro histamine release from human lung as a model for the acute response to cotton dust. Ann. NY Acad. Sci. 221, 124-31 (1974)

24. Howard J. Ac., et al.: Practolol and isoprenaline in status asthmaticus. Lancet 2, 47-8 (1972)

25. Hüttemann U., Huckauf H.: Analyse elliptischer Druck/Fluß und Druck/Volumen-Diagramme der Atemwege: Die kompressiv wirksame obstruktive Ventilationsstörung. Klin. Wochenschr. 49, 2o3-13 (1971)

26. Islam M.S., Ulmer W.T.: Atemmechanische Untersuchungen zur Frage der Ventilationsbehinderung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Pneumonologie Pneumonology 146, 126-39 (1971)

27. Juchems R.: Beta-Rezeptorenblocker bei asthmoider Emphysembronchitis in: Beta-adrenale Blocker und Hochdruck, Hrsg. von D. Gauten, R. Dietz, B. Luth, F. Goors, Thieme Stuttgart 1965, S.192-3

28. Kaik G.: Lungenfunktionsuntersuchungen mit dem neuen Beta-Adrenolytikum KOE 1366 (Bunitrolol). Wiener Klin. Wochenschr. 88, 68-71 (1976)

29. Kaliner M., Orange R. P., Austen K. F.: Immunological release of histamine and Slow Reacting Substance of Anaphylaxis from human lung. J. Exp. Med. 136, 556-67 (1972)

30. Kandt D., et. al.: Clinicopharmacological studies on the bronchoconstrictive side effect of the beta-receptor blockader talinol (Cordanum o2-115) in patients with asthma or chronic obstructive lung diseases. Pharmazie 3o, 681-3 (1975)

31. Klein W. W.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen verschiedener Rezeptorenblocker auf die Lungenfunktion bei Gesunden und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. Wien. Z. Inn. Med. 52, 5o7-11 (1972)

32. Knapp, E., et al.: Modification by practolol of respiratory function, arterial blood gases and hemodynamics in healthy subjects and in patients with chronic obstructive respiratory tract disease. Z. Kreislauff. 61, 272-9 (1972)

33. Kumana C. R., Kaye C. M., et al.: Cardiac and pulmonary effects of acebutolol. Lancet 2, 89-93 (1975)

34. Kunkel D., Staud R., Kersten R.: Die Rolle des Nervus vagus für die allergisch und nicht allergisch ausgelöste Atemsobstruktion und therapeutische Folgerungen. Prax. Pneumonol. 3o, 459-68 (1976)

35. Matthe A. A., et al.: Some bronchoconstricting and bronchodilatating responses of isolated human bronchi, evidence for the existing of alpha-adreno receptors. J. Pharm. Pharmacol. 23, 9o5-1o (1971)

36. Meier J., Baranowski E.: Kardioselektivität von Pindolol. Fortschr. Med. 91, 1363-7 (1973)

37. Nicolaescu V., Manicatide M., Stroescu V.: Beta-adrenergic blockade with practolol in acetylcholine-sensitive asthma patients. Respiration 29, 139 - 54 (1972)

38. Nolte D.: Moderne Lungenfunktionsdiagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: Die Ganzkörperplethysmographie. Med. Welt 46, 18 (N. F.) 2746-51 (1967)

39. Nolte D.: Zur Auswertung ganzkörperplethysmographischer Meßergebnisse. Med. Thorac. 24, 371 (1967)

40. Nolte D.: Die Strömungsmechanik der Atemwege bei der obstruktion Ventilationsstörung. Chemoprint Gießen 1970

41. Nordstrom L. A., Macdonald F., et al.: Effect of propranolol on respiratory function and exercise tolerance in patients with chronic obstruktive lung disease. Chest 67, 287-92 (1975)

42. Orange R. P., Kaliner M. A., Laraja P. J., Austen K. F.: Immunological release of histamine and Slow Reacting Sub stance of Anaphylaxis from human lung. 2. Influence of cellular levels of cyclic AMP. Fed. Proc. 3o, 1725-9 (1971)

43. Palmer K. N., et al.: Effect of a selective beta-adrenergic blocker in preventing falls of arterial oxygen tension following isoprenaline in asthmatic subjects. Lancet 2, 1o92-4 (1969)

44. Pantzer M.: Über die Wirkung von zwei kardioselektiven Betarezeptorenblockern bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen. Praxis 64, 721-6 (1975)

45. Persson H., Johnson B.: Alpha-adrenergic receptors in the guinea pig trachea and lung. Acta Pharmacol. Toxicol (Kbh) 28, 49-56 (197o)

46. Quanjer P. H.: Plethysmographic evaluation of airway obstruction. Groningen 1971

47. Richardson P. S., Sterling G. M.: Effects of beta-adrenergic receptor blockade, Br. Med. J. 3, 143-5 (1969)

48. Saini R. K., et al.: Mechanism of bronchoconstructor action of some adrenergic beta-receptor antagonists. Indian J. Med. Res. 6o, 26o-5 (1972)

49. Shah V. H., et al.: Central actions of some beta-adrenoceptor blocking agents. Arzneim. Forsch. 24 (1o), 1581-4 (1974)

5O. Schaaning J., Vilsvik J. S.: Beta-1-Blocker (Practolol) and exercise in patients with chronic obstructive lung disease. Acta Med. Scand. 199, 61-4 (1976)

51. Tattersfield A. E., Learver D. G., Pride N. B.: Effects of beta-adrenergic blockade and stimulation on normal human airways. J. Appl. Physiol. 35, 613-9 (1973)

52. Ulmer W. T., Lanser K.: Propranolol und Pindolol bei chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung. Dtsch. Med. Wochenschr. 1o1, 1765-8 (1976)

53. Ulmer W. T., Reichel G., Nolte D.: Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie. Methodik. Thieme, Stuttgart 1976

54. Wajszczuk-Religa A., et al.: Antihistaminic activity of beta-receptors blocking drugs. Bull. Acad. Pol. Sci. (Biol.) 16, 391-6 (1968)

55. Wettengel R., Fabel H.: Untersuchungen über die Wirkung von Aptin und Dociton auf die Bronchomotorik bei Gesunden und bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. Lungenkr. 141, 190-5 (1969)

56. Willimczik K.: Grundkurs Statistik. Limpert Frankfurt 1975

57. Zimmermann W. E., et al.: Moderne Untersuchungen der Atemmechanik (Ganzkörperplethysmographie) - ein wichtiger Fortschritt in der präoperativen Lungenfunktionsdiagnostik. Thoraxchir. Vask. Chir. 16, 353-77 (1968)

LEBENSLAUF

Am 08. August 1954 wurde ich geboren als erstes von sechs Kindern des Mechanikermeisters Raimund Hock und seiner Frau Thekla, wohnhaft in 8771 Triefenstein, OT Homburg.

Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich ab 1964 das Röntgen-Gymnasium in Würzburg bis zur Reifeprüfung 1972.
Im Herbst 1972 begann ich das Medizin-Studium an der Bayer. Julius-Maximilians-Universität in Würzburg.
Das praktische Jahr absolvierte ich ab Oktober 1977 im Lehrkrankenhaus Aschaffenburg und in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.

Nach bestandenem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung wurde ich im Januar 1979 approbiert. Seit dem 1. Februar 1979 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Aschaffenburg beschäftigt.

B. Hock